

A background image of a world map with a grid of latitude and longitude lines, showing the continents in a light brown color against a white background.

用量設定試験における MCP-Mod の 3 つの実行例 ～ 多重比較と用量反応関係のモデリング ～

EAST の SAS vs. 普通の SAS + R vs. 普通の SAS

武田薬品工業株式会社 日本開発センター 生物統計室

加藤 雅章、清水 康平、佐々木 英麿、舟尾 暢男

本日のメニュー

- **MCP-Mod の概要**

- MCP-Mod の実行例

mcpmod プロシジャ(EAST 6.3 PROCs for SAS)の実行例

普通の SAS と R を組み合わせた実行例

普通の SAS での実行例

- まとめ

第 2 相試験（最も代表的な試験：探索的試験）

- 第 2 相は、通常、患者における治療効果の探索を主要な目的とする試験を開始する段階である。初期の探索的臨床試験では、同時対照や投与前の状態（ベースライン）との比較等、様々な試験デザインが用いられる。それに続く試験として、特定の適応に対するその治験薬の有効性と安全性を評価するために、通常、無作為化同時対照比較試験が実施される。
- 第 2 相における試験は、比較的均質な集団になるように比較的狭い基準に従って選択された患者を対象として注意深く観察しながら行われるのが普通である。第 2 相の重要な目的は、第 3 相で行われる試験の用法・用量を決定することである。第 2 相の初期的試験では、用量反応の初期的推測のために、用量の漸増デザインがしばしば用いられる。それに続く試験では、並行用量反応デザイン（第 3 相で実施されることもある）を用いて目的とする適応に対する用量－反応関係が確認されることになる。
- 検証的な用量反応試験は、第 2 相で実施されることもあれば第 3 相で実施されることもある。第 2 相での用量は、通常、第 1 相の最高用量より低用量であるが、常にそうであるとは限らない。第 2 相で実施される試験のその他の目的としては、その後に実施する第 2 相や第 3 相試験において用いられる見込みのあるエンドポイント、治療方法（併用療法を含む。）、対象となる患者群（例：軽症例か重症例か）を評価することが挙げられる。これらの目的はデータを部分的に吟味する探索的解析や、試験に複数のエンドポイントを設定すること等により達成されるであろう。

第 2 相試験（最も代表的な試験：探索的試験）

- 本発表では、第 2 相試験における有効性評価に論点を絞る
- 第 2 相(用量設定)試験の目的は以下の通り
 - 薬剤の有効性を示すとともに、有効な用量を明らかにする
 - 目的とする適応に対する薬剤の用量 - 反応関係を明らかにする
 - 第 3 相(検証的)試験で用いる適切な用量を選択する
- 第 2 相試験では、ANCOVA や MMRM と多重比較法を組み合わせる手法がよく用いられるが、通常、投与量を質的変数として解析するため、試験で設定した用量に関する推測しか行えない
- 用量間の情報を用いる目的で、用量-反応モデル(例: Emax モデル)を用いて解析を行う場合、通常、事前に 1 つのモデルを選択することとなり、推測の妥当性は「適切なモデルを選択するかどうか」に依存してしまう

MCP-Mod とは

- Multiple Comparison Procedure – Modelling
- 「多重比較法」と「用量-反応モデルを用いた解析」を組み合わせた手法
- MCP-Mod を用いることで、以下が達成できる
 - 多重性を調整した上で、目的とする適応に対する薬剤の用量 - 反応関係を明らかにする
 - 第 3 相(検証的)試験で用いる適切な用量(Target Dose)を選択する
 - ⇒ 内部補完により、試験で設定していない用量に関する推定も実施可能

場面設定

- 応答変数(連続量)を y_{ij} 、用量を d_i 、用量 d_i の例数を n_i 、用量の数を k とする
 - $i = 1, \dots, k$ (d_1 をプラセボとする)
 - $j = 1, \dots, n_i$ (被験者)
 - $n = \sum_{i=1}^k n_i$ (試験全体の例数)

- 以下の一元配置分散分析モデルを考える

$$y_{ij} = \mu_{d_i} + \varepsilon_{ij}$$

- ある用量-反応モデル $f(\cdot)$ について、用量 d_i の平均応答を $\mu_{d_i} = f(d_i, \theta)$ とする
- $\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$ を誤差項とする
- 多くのパラメトリックな用量-反応モデル $f(d, \theta)$ は以下の様に表現できる

$$f(d, \theta) = \theta_0 + \theta_1 f^0(d, \theta^*)$$

- θ_0 : 位置パラメータ、 θ_1 : 尺度パラメータ
- $f^0(d, \theta^*)$: 基準化されたモデル $\Rightarrow \theta^*$ が決まればモデル曲線の形が決まる
- 各モデルに対する最適な対比係数を算出する際は、 $f(\cdot)$ の代わりに $f^0(\cdot)$ を用いることでよい

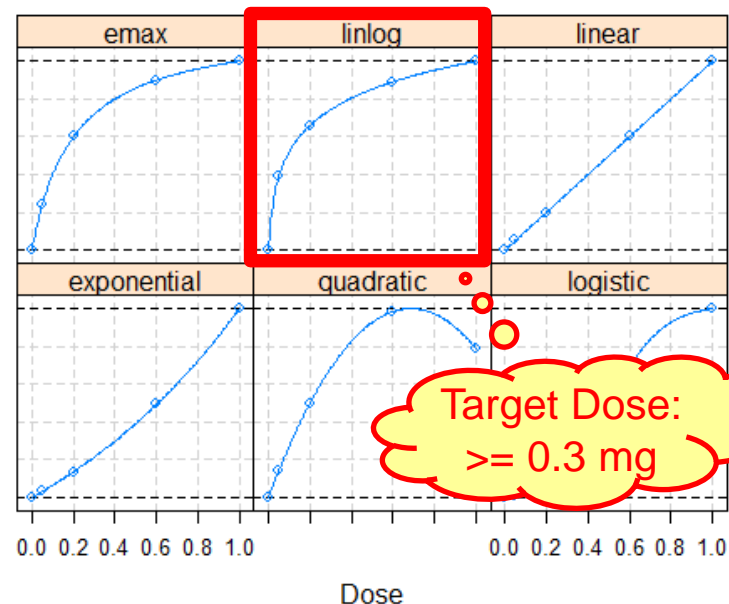
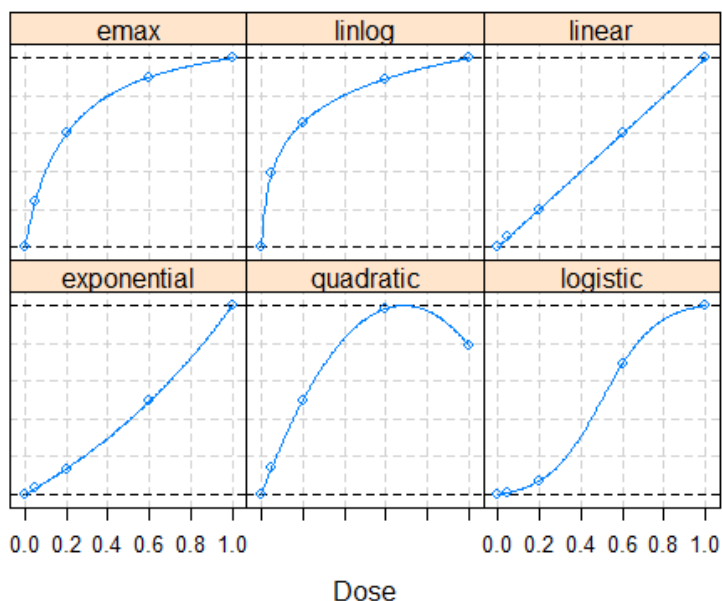
用量-反応モデル

モデル	$f(d, \theta)$	$f^0(d, \theta^*)$
E_{max}	$E_0 + E_{max} d / (ED_{50} + d)$	$d / (ED_{50} + d)$
Linear log-dose	$E_0 + \delta \log(d + c)$	$\log(d + c)$
Linear	$E_0 + \delta d$	d
Exponential	East: $E_0 + E_1 \exp\left(\frac{d}{\delta}\right)$ 、East 以外: $E_0 + E_1 \left\{ \exp\left(\frac{d}{\delta}\right) - 1 \right\}$	East: $\exp\left(\frac{d}{\delta}\right)$ 、East 以外: $\exp\left(\frac{d}{\delta}\right) - 1$
Quadratic	$E_0 + \beta_1 d + \beta_2 d^2$	$d + \frac{\beta_2}{ \beta_1 } d^2$
Logistic	$E_0 + E_{max} / \left\{ 1 + \exp\left(\frac{ED_{50} - d}{\delta}\right) \right\}$	$1 / \left\{ 1 + \exp\left(\frac{ED_{50} - d}{\delta}\right) \right\}$
BetaMod	$E_0 + E_{max} B(\delta_1, \delta_2) \left(\frac{d}{D}\right)^{\delta_1} \left(1 - \frac{d}{D}\right)^{\delta_2}$	$B(\delta_1, \delta_2) \left(\frac{d}{D}\right)^{\delta_1} \left(1 - \frac{d}{D}\right)^{\delta_2}$
Sigmoid E_{max}	$E_0 + E_{max} d^h / (ED_{50}^h + d^h)$	$d^h / (ED_{50}^h + d^h)$

$$c = 0.01 \times \text{maxdose}, D = 1.2 \times \text{maxdose}, B(\delta_1, \delta_2) = (\delta_1 + \delta_2)^{\delta_1 + \delta_2} / (\delta_1^{\delta_1} \delta_2^{\delta_2})$$

MCP-Mod の手順

1. 候補となる用量-反応モデルをいくつか設定する
2. 最適な対比係数(optimum contrast coefficients)を計算する
3. 有意な用量-反応関係があるかどうかを検定する
4. 3. の結果が有意であれば、最適なモデルを選択する
5. 用量-反応関係の推定や Target Dose の推定等を行う



MCP-Mod の手順

1. 候補となる用量-反応モデルをいくつか設定する
2. 最適な対比係数(optimum contrast coefficients)を計算する
3. 有意な用量-反応関係があるかどうかを検定する
4. 3. の結果が有意であれば、最適なモデルを選択する
5. 用量-反応関係の推定や Target Dose の推定等を行う

- 候補となるモデルの数を M とし、 $f_m(d, \theta_m), m = 1, \dots, M$ を考える
 \Rightarrow 実際に解析を行う際は $f^0(\cdot)$ を用い、パラメータ θ_m^* にて形状が決まる
- 各モデルについて、対比係数 c_{mi} を用いた下記統計量にて検定を行うことを想定

$$t_m = \frac{\sum_{i=1}^k c_{mi} \bar{y}_i}{s \sqrt{\sum_{i=1}^k c_{mi}^2 / n_i}}, m = 1, \dots, M$$

$$- s^2 = \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} (y_{ij} - \bar{y}_i)^2 / (n - k), \bar{y}_i = n_i^{-1} \sum_{j=1}^{n_i} y_{ij}, \sum_{i=1}^k c_{mi} = 0$$

MCP-Mod の手順

1. 候補となる用量-反応モデルをいくつか設定する
2. **最適な対比係数 (optimum contrast coefficients) を計算する**
3. 有意な用量-反応関係があるかどうかを検定する
4. 3. の結果が有意であれば、最適なモデルを選択する
5. 用量-反応関係の推定や Target Dose の推定等を行う

- 各モデルに対して検出力が最大となるような対比係数を計算する
- m 番目のモデルに関する平均応答を以下とする

$$(\mu_{m1}^0, \dots, \mu_{mk}^0) = (f_m^0(d_1, \theta_m^*), \dots, f_m^0(d_k, \theta_m^*))$$

- m 番目のモデルに関する最適な対比係数 c_{mi} は以下に比例する

$$n_i(\mu_{mi}^0 - \bar{\mu}), i = 1, \dots, k; \quad \bar{\mu} = n^{-1} \sum_{i=1}^k \mu_{mi}^0 n_i$$

- 上記で対比係数を計算した後、 $\sum_{i=1}^k c_{mi}^2 = 1$ になるよう調整する

MCP-Mod の手順

1. 候補となる用量-反応モデルをいくつか設定する
2. 最適な対比係数(optimum contrast coefficients)を計算する
- 3. 有意な用量-反応関係があるかどうかを検定する**
4. 3. の結果が有意であれば、最適なモデルを選択する
5. 用量-反応関係の推定や Target Dose の推定等を行う

- Max-t 統計量: $t_{max} = \max\{t_1, \dots, t_M\}$ に基づいて有意性を判定する
- 帰無仮説 $H_0: \mu_{d_1} = \dots = \mu_{d_k}$ の下で、検定統計量 (t_1, \dots, t_M) は自由度 $n - k$ 、以下の相関行列をもつ多変量 t 分布に従う

$$\rho_{ij} = \frac{\sum_{l=1}^k c_{il}c_{jl}/n_l}{\sqrt{\sum_{l=1}^k c_{il}^2/n_l \sum_{l=1}^k c_{jl}^2/n_l}}$$

- $t_{max} > u_{1-\alpha}$ (多変量 t 分布から求めた $100(1 - \alpha)\%$ 棄却点) ならば、有意であると判定する

MCP-Mod の手順

1. 候補となる用量-反応モデルをいくつか設定する
 2. 最適な対比係数(optimum contrast coefficients)を計算する
 3. 有意な用量-反応関係があるかどうかを検定する
 4. **3. の結果が有意であれば、最適なモデルを選択する**
 5. 用量-反応関係の推定や Target Dose の推定等を行う
- 以下のいずれかの基準を用いて最適なモデルを選択する
 - AIC が最も小さいモデル
 - t 統計量が最も大きいモデル
 - AIC の値に基づいて、有意となったモデルに関する重み付け平均をとり結果を統合するという方法もある

MCP-Mod の手順

1. 候補となる用量-反応モデルをいくつか設定する
2. 最適な対比係数(optimum contrast coefficients)を計算する
3. 有意な用量-反応関係があるかどうかを検定する
4. 3. の結果が有意であれば、最適なモデルを選択する
5. **用量-反応関係の推定や Target Dose の推定等を行う**

- 最適なモデルについて、パラメータ推定を行い、モデルを同定する
- 推定後のモデルについて、以下の基準により Target Dose の推定を行う
 - Δ を「プラセボに対して臨床的に意味のある差」とすると、TD(Target Dose) は以下のとおり
 - $TD_{\Delta} = \min\{d \in (d_1, d_k]: f(d) > f(d_1) + \Delta\}$
 - なお、 p を「最大効果に対して何%以上の効果を期待するかを示す割合」として、ED(Effective Dose)を推定することも可能
 - $ED_p = \min\left\{d \in (d_1, d_k]: f(d) > f(d_1) + p \times \left(\max_{d \in (d_1, d_k]} f(d) - f(d_1)\right)\right\}$

本日のメニュー

- MCP-Mod の概要

- **MCP-Mod の実行例**

mcpmod プロシジャ(EAST 6.3 PROCs for SAS)の実行例

普通の SAS と R を組み合わせた実行例

普通の SAS での実行例

- まとめ

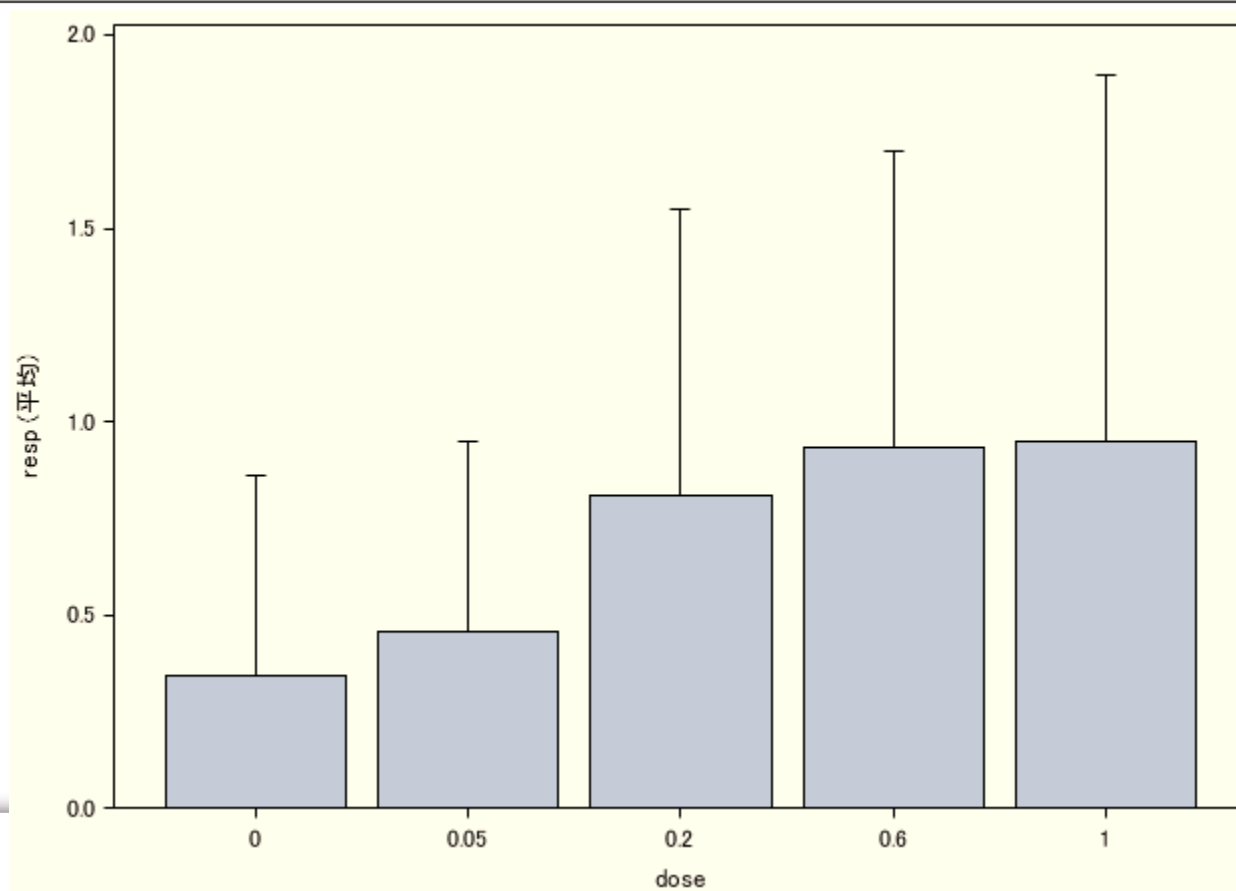
データセット「 biom 」

- Biometrics Dose Response data: Bretz et al. (2005) でのサンプルデータ
- 変数
 - subjectID: 被験者番号
 - dose: 用量[0.00(プラセボ), 0.05, 0.20, 0.60, 1.00]
 - resp: 応答変数(連続量)
 - レコード数は各用量 20, 計 100 レコード

subjectID	dose	resp
1	0.00	0.354621644
2	0.00	0.136528014
3	0.00	-0.017221273
:	:	:
100	1.00	0.948335871

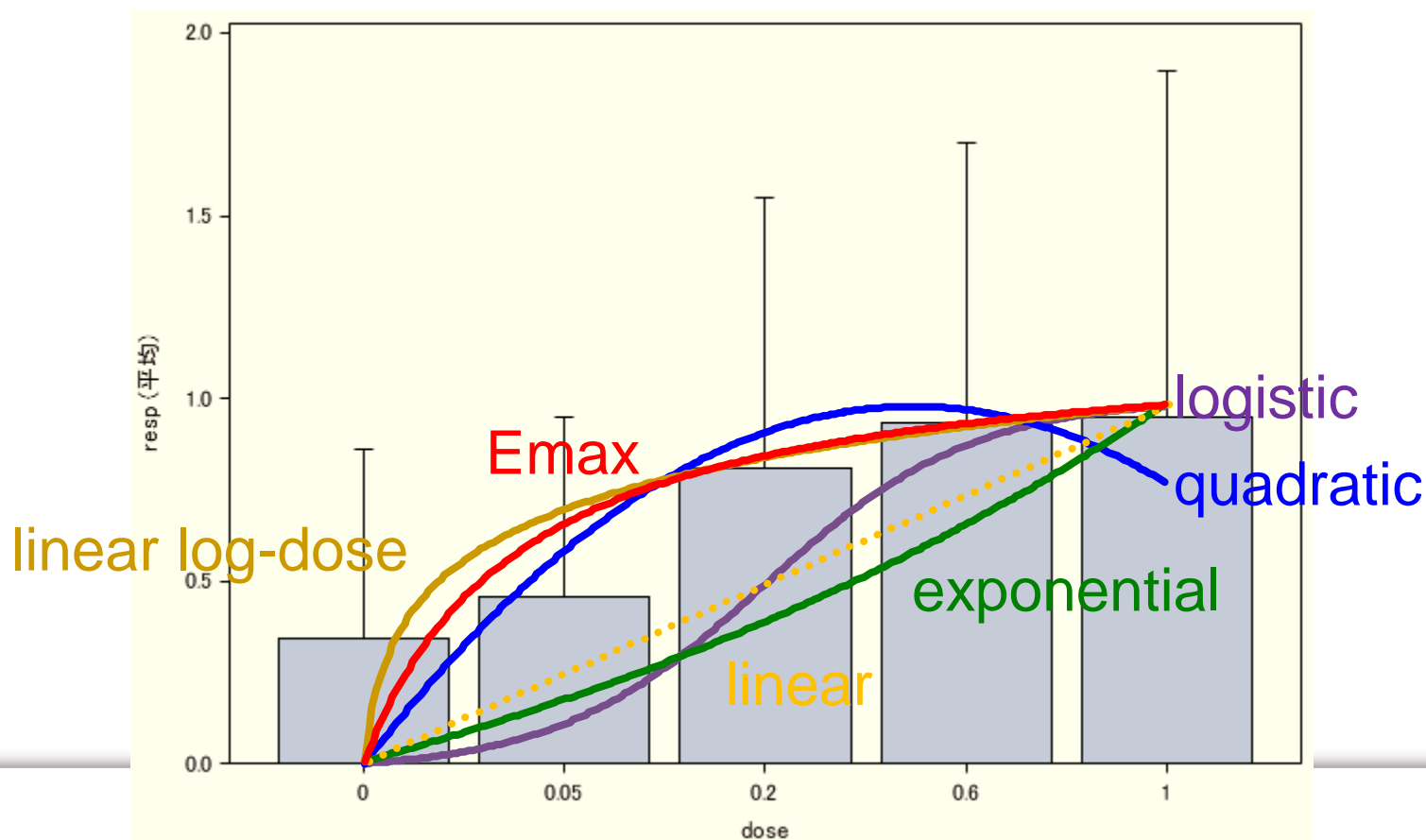
データセット「biom」

用量	例数	平均	標準偏差	最小値	最大値
0.00	20	0.34	0.52	-0.45	1.56
0.05	20	0.46	0.49	-0.36	1.53
0.20	20	0.81	0.74	-0.52	2.45
0.60	20	0.93	0.76	0.06	2.92
1.00	20	0.95	0.95	-1.11	2.56



データセット「 biom 」

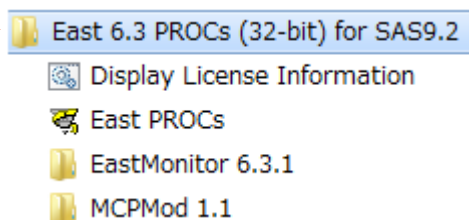
- MCP-Mod を適用し、薬剤の有効性を示し、薬剤の用量 - 反応関係を明らかにするとともに、第 3 相(検証的)試験で用いる適切な用量(Target Dose)を選択する
- 候補のモデルは以下の 6 つ




EAST 6.3 PROCs for SAS – 準備

プログラムの立ち上げ

- START Menuより、「East 6.3 PROCs (32-bit) for SAS9.2」をクリック



- 「EAST PROCs:  East PROCs 」を選択する
- SASと見た目まるっきり同じものが立ち上がるが、実は SAS とは違う作りとなっている
- EASTのSAS以外のSASでは「mcpmod」プロシジヤは実行できないため、注意

EAST 6.3 PROCs for SAS – mcpmod プロシジャの適用



```
proc mcpmod data=biom out=_overall compmethod=pval alpha=0.025
           direction=increasing ;

  response  resp ;
  dose      dose ;
  modeldoses 0 0.05 0.2 0.6 1 ;
  emax:      model emaxs(0.2) ;
  linlog:    model lin_ldoses ;
  linear:    model linears ;
  expn:      model expns(1.13) ;
  quad:      model quads(-0.73) ;
  logit:     model logits(0.5,0.13) ;
  dosesel   td (delta=0.5) ;
  selmodel  aic ;
  dossumry  out=_dossumry ;
  optcont   out=_optcont ;
  cormat    out=_cormat ;

run ;
```

mcpmod プロシジャの主なステートメント

PROC MCPMODステートメント

【指定が**必須**】

- DATA:使用するデータセットを指定
- ALPHA:棄却限界値又は調整済み p 値の算出に使用する有意水準を指定

【指定が**任意**】

- COMPMETHOD
 - モデルの選択に使う手法を指定(以下の2通りから選択可能)
 - PVAL:調整済み p 値が有意なモデルが選択される(デフォルトは"PVAL")
 - CRITV:指定された棄却限界値に基づいてモデルが選択される
(棄却限界値を自動的に計算させるか自ら指定することが可能)
- DIRECTION
 - 棄却限界域の指定
 - "INCREASING"又は"DECREASING"の方向を選択
 - デフォルトは"INCREASING"

mcpmod プロシジャの主なステートメント

RESPONSEステートメント

【指定が**必須**】

- 応答変数を指定

DOSEステートメント

【指定が**必須**】

- 用量の変数を指定

MODELDOSESステートメント

【指定が**必須**】

- 目的用量(target dose)を推定するにあたって、候補となる用量のリスト
- プラセボは0で表示、その他の用量は昇順に番号を振られていなければならない

mcpmod プロシジャの主なステートメント

MODEL SPECIFICATIONステートメント

【指定が**必須**】

- モデルを指定(フルモデル又は標準化されたモデル)
 - 形:「&_名前:MODEL &_モデル(&_パラメータ)」
 - 例: `emax: model emaxs(0.2) ;`
 - &_名前は好きなラベルをつけてよい
 - &_モデルと&_パラメータは次のスライドの「SAS コード」を参照
- 最小1個、最大20個のモデルが指定可能

用量-反応モデル

モデル	$f^0(d, \theta^*)$	SASコード
E_{\max}	$d/(ED_{50} + d)$	EmaxS (ED50)
Linear log-dose	$\log(d + c)$	Lin_LdoseS
Linear	d	LinearS
Exponential	$\exp\left(\frac{d}{\delta}\right)$	ExpnS (delta)
Quadratic	$d + \frac{\beta_2}{ \beta_1 } d^2$	QuadS (beta2 / beta1)
Logistic	$1 / \left\{ 1 + \exp\left(\frac{ED_{50} - d}{\delta}\right) \right\}$	LogitS (ED50, delta)
BetaMod	$B(\delta_1, \delta_2) \left(\frac{d}{D}\right)^{\delta_1} \left(1 - \frac{d}{D}\right)^{\delta_2}$	Beta_ModS (delta1, delta2)
Sigmoid E_{\max}	$d^h / (ED_{50}^h + d^h)$	SigEmaxS (ED50, h)

$$c = 0.01 \times \text{maxdose}, D = 1.2 \times \text{maxdose}, B(\delta_1, \delta_2) = (\delta_1 + \delta_2)^{\delta_1 + \delta_2} / (\delta_1^{\delta_1} \delta_2^{\delta_2})$$

mcpmod プロシジャの主なステートメント

DOSESELステートメント

【指定が**必須**】

- Target dose 等の推定に用いる基準を指定
- DOSESEL=TD (DELTA=X Y Z)
 - プラセボと比較して Δ の目的効果が得られる用量
- DOSESEL=ED (P=X.XX, Y.YY, Z.ZZ)
 - プラセボと比較したときの最大効果のうち、 $(100 \times p)\%$ の効果が得られる用量

SELMODELステートメント

【指定が**任意**】

- モデル選択の方法を指定
- 指定しない場合は全通りの結果が出力される
 - AIC: AIC が最小のモデルが選択される
 - MAXT: t 統計量が最大のモデルが選択される
 - AVGAIC: 有意となったモデルの重み付け平均値を計算し使用する

DOSE-WISE SUMMARY

Dose	Subject Allocation	Mean Response	Median Response	SD Response
0.0000	20	0.3449	0.3454	0.5167
0.0500	20	0.4568	0.3733	0.4903
0.2000	20	0.8103	0.6022	0.7396
0.6000	20	0.9344	0.7120	0.7650
1.0000	20	0.9487	0.9177	0.9474

- 用量ごとに、被験者数、応答変数の平均、中央値、及び標準偏差をまとめた表が出力される
- 「DOSSUMRY OUT=&_データセット名」のステートメントを使えば、上記のデータが output データセットとして作成される

OPTIMAL CONTRAST COEFFICIENTS

Dose	EMAX	LINLOG	LINEAR	EXPN	QUAD	LOGIT
0.0000	-0.6431	-0.7278	-0.4367	-0.3939	-0.5785	-0.3839
0.0500	-0.3615	-0.2470	-0.3776	-0.3562	-0.4098	-0.3732
0.2000	0.0610	0.0891	-0.2006	-0.2325	0.0195	-0.3053
0.6000	0.4131	0.3752	0.2714	0.1902	0.6021	0.3642
1.0000	0.5305	0.5105	0.7435	0.7923	0.3668	0.6982

- 用量ごとに、各モデルにおける最適な対比係数が出力される
- 「OPTCONT OUT=&_データセット名」のステートメントを使えば、上記のデータが output データセットとして作成される

CONTRAST CORRELATION MATRIX

Model	EMAX	LINLOG	LINEAR	EXPN	QUAD	LOGIT
EMAX	1.0000	0.9886	0.9116	0.8667	0.9646	0.8840
LINLOG	0.9886	1.0000	0.8746	0.8298	0.9371	0.8375
LINEAR	0.9116	0.8746	1.0000	0.9939	0.8396	0.9878
EXPN	0.8667	0.8298	0.9939	1.0000	0.7744	0.9776
QUAD	0.9646	0.9371	0.8396	0.7744	1.0000	0.8444
LOGIT	0.8840	0.8375	0.9878	0.9776	0.8444	1.0000

- モデル間の対比の相関行列が出力される
- 「CORMAT OUT=&_データセット名」のステートメントを使えば、上記のデータが output データセットとして作成される

MULTIPLE CONTRAST TEST

	t-Stat	Raw p-value	Adj. p-value
EMAX	3.4641	0.0004	0.0008
LINLOG	3.4106	0.0005	0.0011
LINEAR	2.9715	0.0019	0.0041
EXPN	2.7780	0.0033	0.0073
QUAD	3.3877	0.0005	0.0012
LOGIT	2.8404	0.0028	0.0059

MCP(多重比較)部分の結果:

- **有意な用量-反応関係があるかどうかを検定する**
- モデルごとに、多変量 t 分布から求めた片側 p 値及び調整済み片側 p 値が出力されている
- ここでは、調整済み p 値がすべて 0.025 より小さいため、どのモデルも「有意な用量反応関係が検出された」とし、次のステップへ進むことが可能

DOSE RESPONSE MODEL FITTING

Fitted Model 1:

Model family: **E_{Max}**

Parameter Estimates:

	Estimate	Std. Error
E ₀	0.3216	0.1521
E _{max}	0.7463	0.2358
ED50	0.1422	0.1805

Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-1.9996	-0.4419	0.1295	0.4294	2.0881

Residual standard error: 0.7061

Degrees of freedom: 97

Mod(用量-反応モデルを用いた解析)部分の結果

- $f(d, \theta) = 0.3216 + 0.7463 d / (0.1422 + d)$ と推定された

DOSE RESPONSE MODEL FITTING

Fitted Model **2**:

Model family: **LinLog**

Parameter Estimates:

	Estimate	Std. Error
E0	0.9749	0.1065
Delta	0.1458	0.0422

Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.0216	-0.4058	0.1433	0.4302	2.0894

Residual standard error: 0.7041

Degrees of freedom: 98

Mod(用量-反応モデルを用いた解析)部分の結果

- $f(d, \theta) = 0.9749 + 0.1458 \log(d + 0.01)$ と推定された

DOSE RESPONSE MODEL FITTING

Fitted Model **3**:Model family: **Linear**

Parameter Estimates:

	Estimate	Std. Error
E0	0.4923	0.0998
Delta	0.5586	0.1885

Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.0970	-0.4452	0.1360	0.5116	2.1640

Residual standard error: 0.7144

Degrees of freedom: 98

Mod(用量-反応モデルを用いた解析)部分の結果

- $f(d, \theta) = 0.4923 + 0.5586 d$ と推定された

DOSE RESPONSE MODEL FITTING

Fitted Model 4:

Model family: Exponential

Parameter Estimates:

	Estimate	Std. Error
E0	0.5109	0.1159
E1	0.8331	5.9396
Delta	2.0000	11.2315

Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.1221	-0.4378	0.1391	0.4952	2.1644

Residual standard error: 0.7203

Degrees of freedom: 97

Mod(用量-反応モデルを用いた解析)部分の結果

- $f(d, \theta) = 0.5109 + 0.8331 \exp\left(\frac{d}{2.00}\right)$ と推定された(が、多分解が収束していない??)

DOSE RESPONSE MODEL FITTING

Fitted Model **5**:

Model family: **Quadratic**

Parameter Estimates:

	Estimate	Std. Error
E0	0.3902	0.1167
Beta1	1.7684	0.7552
Beta2	-1.2318	0.7450

Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-1.9167	-0.4067	0.0985	0.4359	2.0400

Residual standard error: 0.7081

Degrees of freedom: 97

Mod(用量-反応モデルを用いた解析)部分の結果

- $f(d, \theta) = 0.3902 + 1.7684 d - 1.2318 d^2$ と推定された

DOSE RESPONSE MODEL FITTING

Fitted Model **6**:Model family: **Logistic**

Parameter Estimates:

	Estimate	Std. Error
E0	0.1691	1.0980
E _{max}	0.7728	1.1168
ED50	0.0872	0.2623
Delta	0.0713	0.1185

Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-1.9832	-0.3970	0.0792	0.4508	2.0550

Residual standard error: 0.7087

Degrees of freedom: 96

Mod(用量-反応モデルを用いた解析)部分の結果

- $f(d, \theta) = 0.1691 + 0.7728 / \left\{ 1 + \exp \left(\frac{0.0872 - d}{0.0713} \right) \right\}$ と推定された

MODEL SELECTION

Model family	AIC
Emax	219.1785
LinLog	217.6543
Linear	220.5389
Exponential	223.1707
Quadratic	219.7595
Logistic	220.8691

Selected Model: LinLog

- **用量-反応関係の検討の結果が有意であれば、最適なモデルを選択する**
- AIC を比較し、AIC が最も小さいモデルを探す
 - Linear in Log-Dose Model の AIC が最小であるため、これを選択

DOSE ESTIMATION

Table 1: For Delta = 0.5000

Model family	Estimated TD (cont)	Estimated TD (disc)
EMax	0.2886	0.6000
LinLog	0.2988	0.6000
Linear	0.8951	1.0000
Exponential	0.9402	1.0000
Quadratic	0.3871	0.6000
Logistic	0.2255	0.6000

- **Target Dose の推定等を行う**
- 本結果では、前のステップ(MCP部分)でAICが最小であったモデルだけでなく、すべてのモデルにおいてtarget doseの推定値が計算され、指定した Δ ごとに推定値の表が出力される
- 最適なモデルとして選択された「Linear log-dose」モデルについては、Target Dose が **0.2988** と推定されている。

本日のメニュー

- MCP-Mod の概要

- **MCP-Mod の実行例**

mcpmod プロシジャ(EAST 6.3 PROCs for SAS)の実行例

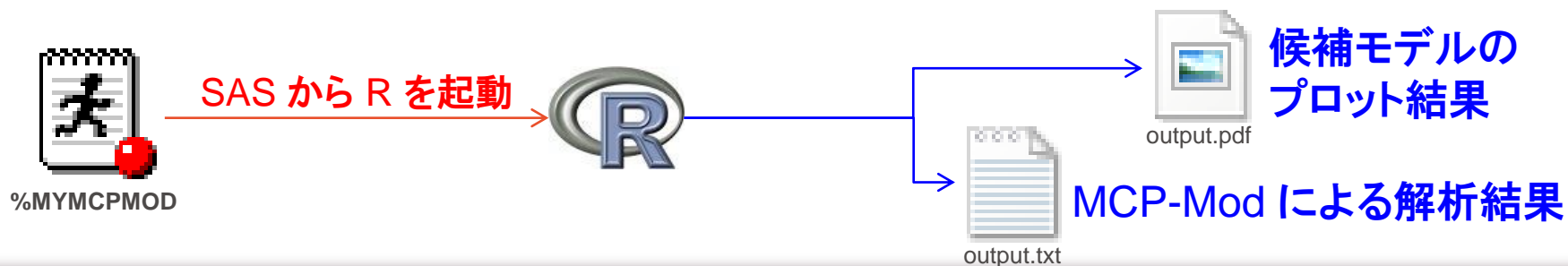
SAS と R を組み合わせた実行例

普通の SAS での実行例

- まとめ

EAST 6.3 PROCs for SAS を使わずに MCP-Mod を実施

1. 統計ソフト **R** をインストールし、若干の準備をする
 2. C:¥temp なるフォルダを作成後、%MYMCPMOD マクロを実行する
- 以下のサイトより **R** をダウンロードし、インストールする(Ver. 3.2.5 を想定)
<http://ftp.yz.yamagata-u.ac.jp/pub/cran/bin/windows/base/>
 - **R** を「管理者権限」で起動した後、以下を実行する
`install.packages("DoseFinding", dep=T)`
 - 次頁の %MYMCPMOD マクロを使って MCP-Mod を実施する



普通の SAS + R で動く %MYMCPMOD マクロ

```
%macro MYMCPMOD(doses          = ,
                 models        = ,
                 maxEff         = 1,
                 doseval       = ,
                 respval       = ,
                 dataset       = ,
                 S              = NULL,
                 type           = normal,
                 addCovars     = ~1,
                 placAdj       = FALSE,
                 selModel      = AIC,
                 alpha         = 0.025,
                 df             = NULL,
                 critV         = TRUE,
                 doseType      = TD,
                 Delta         = 0.5,
                 p              = 0.8,
                 pVal          = TRUE,
                 alternative    = one, ...) ;
```

普通の SAS + R で動く %MYMCPMOD マクロ

- doses: 用量をカンマ区切りで指定
- models: 「モデル名=パラメータ値」の組み合わせをカンマ区切りで指定
(パラメータが2個ある場合はc(パラメータ1,パラメータ2)の形式で指定)
- maxEff: プラセボに対する最大効果;
なお、1ならば応答変数が正の反応、-1ならば応答変数が負の反応を示すことを仮定
- doseval: 用量を表す変数名を指定
- respval: 応答変数を表す変数名を指定
- dataset: SASデータセット名を指定
- addCovars: 共変量を追加する場合は「~変数名」の形で指定
- placAdj: プラセボ調整後のデータを使用する場合はTRUEを指定
- selModel: モデル選択時の指標(AIC、maxT、aveAIC)を指定
- alpha: 有意水準を指定
- critV: 棄却限界値を指定
- doseType: 最適な用量を選択する際の指標(TD、ED)を指定
- Delta: 「プラセボと比較して Δ の目的効果が得られる用量」を決める際の Δ
- p: 「プラセボと比較した時の最大効果のうち(100×p)%の効果が得られる用量」を決める際の p
- pVal: p 値を計算する場合は TRUE、しない場合は FALSE
- alternative: 片側検定(one)又は両側検定(two)を指定

普通の SAS + R で動く %MYMCPMOD マクロ: 引数 models に指定するパラメータ



モデル名	$f^0(d, \theta^*)$	パラメータ値
emax	$d/(ED_{50} + d)$	ED_{50}
linlog	$\log(d + c)$	NULL
linear	d	NULL
exponential	$\exp\left(\frac{d}{\delta}\right) - 1$	δ
quadratic	$d + \frac{\beta_2}{ \beta_1 } d^2$	$\delta (= \beta_2 / \beta_1)$
logistic	$1 / \left\{ 1 + \exp\left(\frac{ED_{50} - d}{\delta}\right) \right\}$	$c(ED_{50}, \delta)$
betaMod	$B(\delta_1, \delta_2) \left(\frac{d}{D}\right)^{\delta_1} \left(1 - \frac{d}{D}\right)^{\delta_2}$	$c(\delta_1, \delta_2)$
sigEmax	$d^h / (ED_{50}^h + d^h)$	$c(ED_{50}, h)$

$$c = 0.01 \times \text{maxdose}, D = 1.2 \times \text{maxdose}, B(\delta_1, \delta_2) = (\delta_1 + \delta_2)^{\delta_1 + \delta_2} / (\delta_1^{\delta_1} \delta_2^{\delta_2})$$

普通の SAS + R で動く %MYMCPMOD マクロ: 実行例



```
* --- MCP-Mod の実行 ;
%MYMCPMOD(
  doses      = %str(0, 0.05, 0.2, 0.6, 1),
  models     = %str(emax=0.2, linlog=NULL, linear=NULL, exponential=1.13,
                    quadratic=-0.73, logistic=c(0.5,0.13)),
  doseval    = dose,
  respval    = resp,
  dataset    = biom,
  selModel   = AIC,
  alpha      = 0.025,
  doseType   = TD,
  Delta      = 0.5,
  pVal       = TRUE,
  alternative = one
) ;
```

普通の SAS + R で動く %MYMCPMOD マクロ: 実行例



output.txt

```

MCPMod
*****
MCP part
*****
Multiple Contrast Test

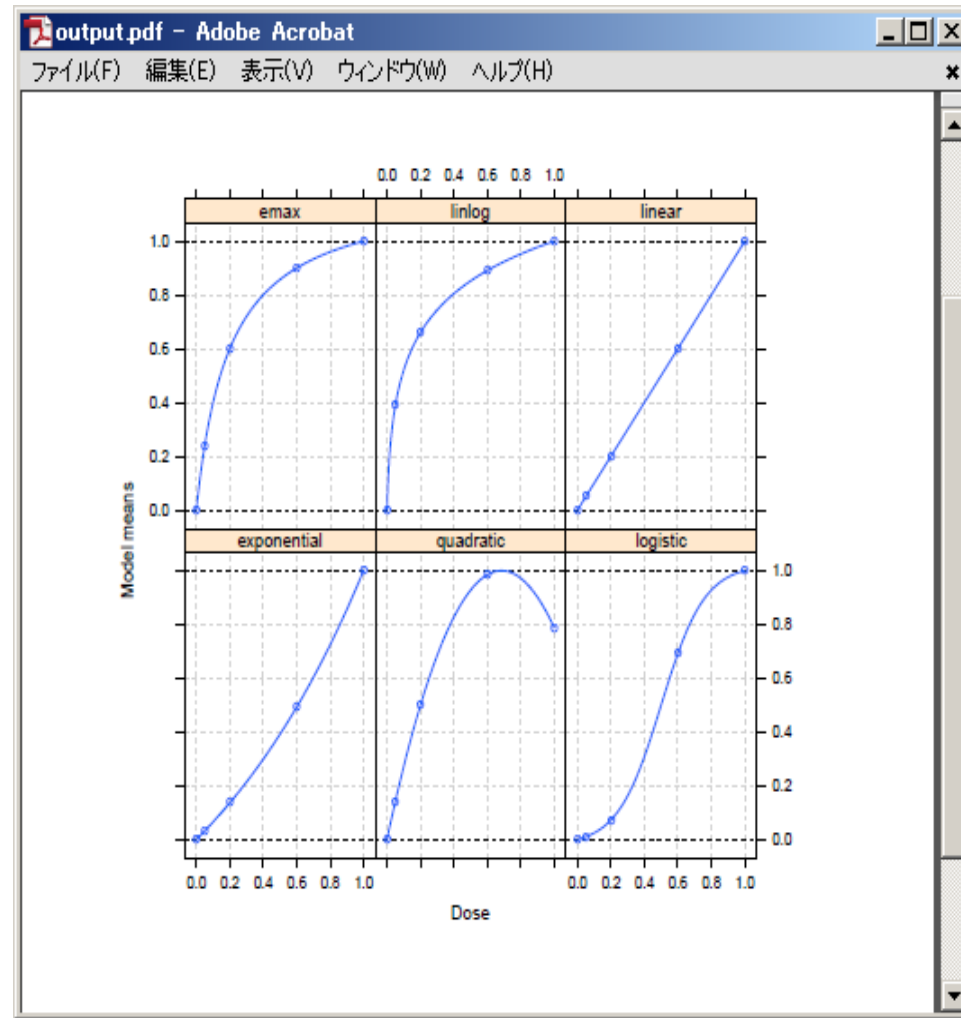
Contrasts:
      emax linlog linear exponential quadratic logistic
0      -0.643 -0.728 -0.437      -0.394      -0.578      -0.384
0.05   -0.361 -0.247 -0.378      -0.356      -0.410      -0.373
0.2     0.061  0.089 -0.201      -0.232       0.019      -0.305
0.6     0.413  0.375  0.271       0.190       0.602       0.364
1       0.530  0.510  0.743       0.792       0.367       0.698

Contrast Correlation:
      emax linlog linear exponential quadratic logistic
emax      1.000  0.989  0.912      0.867      0.965      0.884
linlog    0.989  1.000  0.875      0.830      0.937      0.837
linear    0.912  0.875  1.000      0.994      0.840      0.988
exponential 0.867  0.830  0.994      1.000      0.774      0.978
quadratic 0.965  0.937  0.840      0.774      1.000      0.844
logistic  0.884  0.837  0.988      0.978      0.844      1.000

Multiple Contrast Test:
      t-Stat  adj-p
emax      3.464 < 0.001
linlog    3.411 < 0.001
quadratic 3.388 0.00131
linear    2.972 0.00382
logistic  2.840 0.00612
exponential 2.778 0.00709

Critical value: 2.276 (alpha = 0.025, one-sided)
.....
    
```

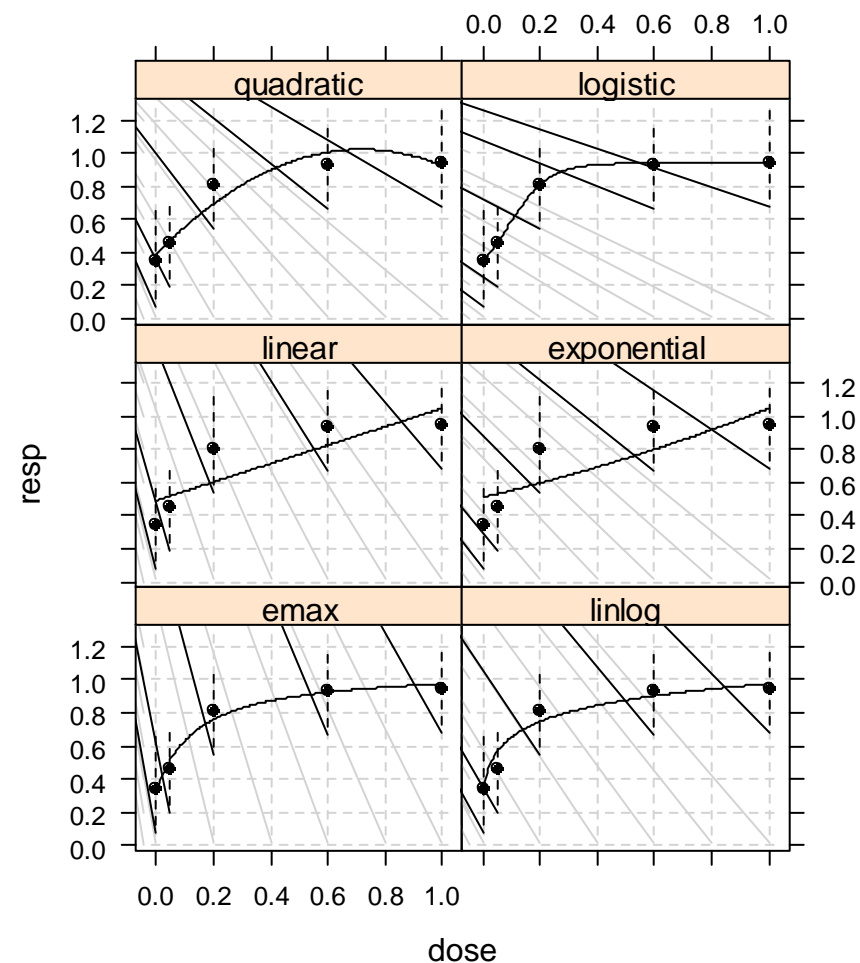
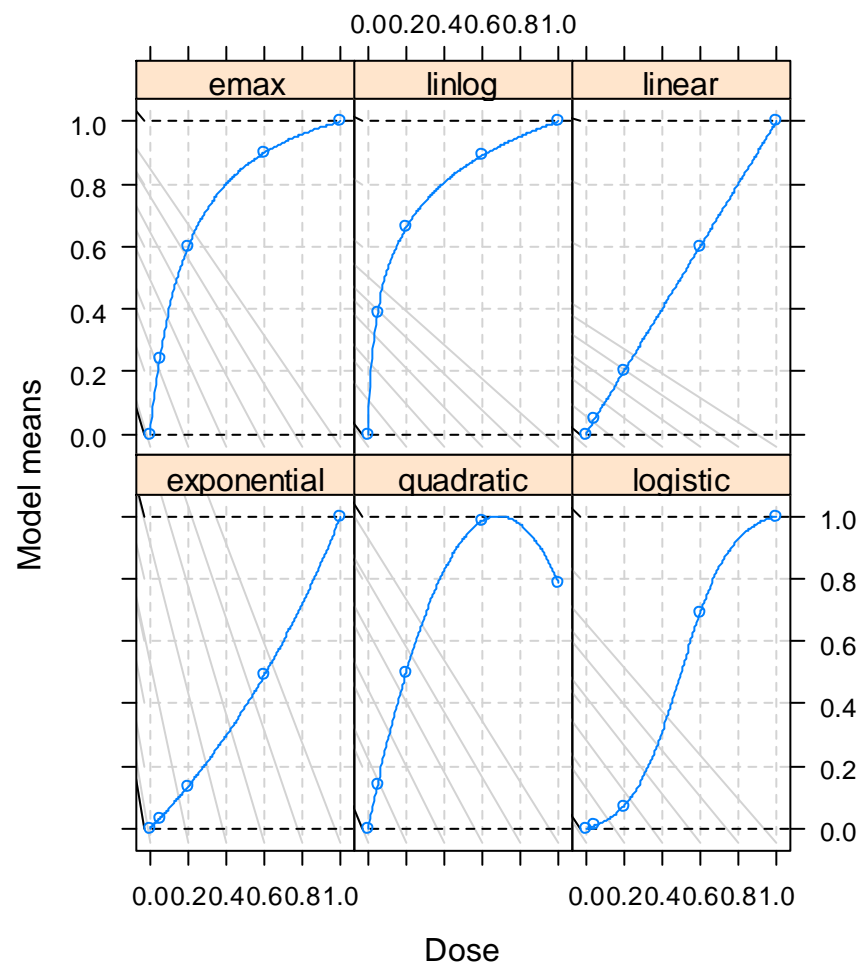
output.pdf



出力されるグラフ(output.pdf の中身)

候補のモデル

当てはめ結果



用量-反応モデルのパラメータの決め方

```
proc mcpmod data=biom out=_overall compmethod=pval alpha=0.025
              direction=increasing ;

response     resp ;
dose         dose ;
modeldoses  0 0.05 0.2 0.6 1 ;
emax:       model emaxs(0.2) ;
linlog:     model lin_ldoses ;
linear:     model linears ;
expn:       model expns(1.13) ;
quad:       model quads(-0.73) ;
logit:      model logits(0.5,0.13) ;
.....
```

- 各モデルのパラメータの決め方については言及しなかったが、実際の試験デザインを検討する際、値を特定するのは結構大変
- R では「0.2mg ならば最大効果の 30%の効果が期待できる」等の事前情報から、モデルのパラメータを推定してくれる関数がある
- SAS でもこの機能を使えるようにしてみる(以降の [おまけ] 参照)

[おまけ] モデルのパラメータを決める %MYGUESS マクロ



```
%macro MYGUESS(d          = ,
                  p          = ,
                  model     = ,
                  less      = TRUE,
                  local     = FALSE,
                  dMax      = NULL,
                  Maxd      = NULL,
                  scal      = NULL,
                  outtextpath = "C:/temp/output.txt",
                  programpath = "C:/temp/program.R") ;
```

- d: 用量をカンマ区切りで指定
- p: 各用量について、最大効果の何%の効果があるかカンマ区切りで指定
- model: emax, exponential, logistic, quadratic, betaMod, sigEmax
- less: quadratic の場合に指定(d < dopt ならば TRUE)
- dMax: betaMod 等の場合に、最大効果を示す用量を指定
- scal: betaMod の場合に scale パラメータを指定

[おまけ] モデルのパラメータを決める %MYGUESS マクロ



```
%MYGUESS(d=0.3, p=0.8, model=emax) ;
```

```
ed50  
0.075
```

- %MYGUESS(d=0.3, p=0.8, model=emax, Maxd=1) ;
 - 用量 0.3 で 80% の効果が得られると仮定したときの emax モデル
- %MYGUESS(d=%str(0.2, 0.5), p=%str(0.6, 0.95), model=logistic) ;
 - 用量 0.2 で 60%、用量 0.5 で 95% の効果が得られると仮定したときの logistic モデル
- %MYGUESS(d=0.5, p=0.5, model=betaMod, dMax=0.8, scal=1.2, Maxd=1) ;
 - 用量 0.5 で 50% の効果が得られると仮定したときの betaMod モデル
- %MYGUESS(d=%str(0.2, 0.5), p=%str(0.6, 0.95), model=sigEmax) ;
 - 用量 0.2 で 60%、用量 0.5 で 95% の効果が得られると仮定したときの sigEmax モデル
- %MYGUESS(d=0.7, p=1, model=quadratic) ;
 - 用量 0.7 で 100% の効果が得られると仮定したときの quadratic モデル
- %MYGUESS(d=0.8, p=0.5, model=exponential, Maxd=1) ;
 - 用量 0.8 で 50% の効果が得られると仮定したときの exponential モデル

[おまけ] 各モデルの検出力を求める %MYPOWER マクロ



```
%macro MYPOWER(doses      = ,
                  models    = ,
                  maxEff    = 1,
                  alpha     = 0.025,
                  n         = ,
                  sigma     = NULL,
                  alternative = one,
                  placAdj   = FALSE,
                  critV     = TRUE,
                  outtextpath = "C:/temp/output.txt",
                  programpath = "C:/temp/program.R") ;
```

- doses: 用量をカンマ区切りで指定
- model: 各モデルの設定
- maxEff: プラセボに対する最大効果;なお、1ならば応答変数が正の反応、-1ならば応答変数が負の反応を示すことを仮定
- alpha: 有意水準
- n: 等例数の場合は 1 つの値、不等例数の場合は例数をカンマ区切りで指定
- sigma: 標準偏差
- alternative: one(片側)又は two(両側)を指定

[おまけ] 各モデルの検出力を求める %MYPOWER マクロ



```
%MYPOWER(  
  doses      = %str(0, 0.05, 0.2, 0.6, 1),  
  models     = %str(emax=0.2, linlog=NULL, linear=NULL, exponential=1.13,  
                    quadratic=-0.73, logistic=c(0.5,0.13)),  
  n          = 50,  
  sigma      = 3,  
  alpha      = 0.025,  
  alternative = one  
) ;
```

emax	linlog	linear	exponential	quadratic	logistic
0.4905842	0.4371495	0.4806849	0.4619327	0.4566558	0.5431806

Mean Power
0.4783646

- 投与群は 5 群、各群 50 例、最大効果 1 で標準偏差が 3、 $\alpha = 2.5\%$ (片側)の場合の検出力

[おまけ] 各モデルの検出力を求める %MYPOWER マクロ



```
%MYPOWER(  
  doses          = %str(0, 0.05, 0.2, 0.6, 1),  
  models         = %str(emax=0.2, linlog=NULL, linear=NULL, exponential=1.13,  
                        quadratic=-0.73, logistic=c(0.5,0.13)),  
  n              = %str(50,25,25,25,50),  
  sigma         = 3,  
  alpha         = 0.025,  
  alternative    = one  
);  
  
  emax          linlog          linear exponential    quadratic    logistic  
  0.4317827    0.4033399    0.4297673    0.4215562    0.3554797    0.4643138  
  
Mean Power  
0.4177066
```

- 投与群は 5 群、不等例数(50 例、25 例、25 例、25 例、50 例)、最大効果 1 で標準偏差が 3、 $\alpha = 2.5\%$ (片側)の場合の検出力

[おまけ] 例数設計を行う %MYSAMPLE マクロ

```
%macro MYSAMPLE(doses      = ,          models      = ,
                    maxEff  = 1,          upperN      = ,
                    lowerN  = ,          power       = 0.8,
                    sigma   = 1,          alRatio     = ,
                    alpha   = 0.025,     alternative = one,
                    Ntype   = total,     sumFct       = mean,
                    outtextpath = "C:/temp/output.txt",
                    programpath = "C:/temp/program.R") ;
```

- doses: 用量(カンマ区切り)
- maxEff: 最大効果
- lowerN: 探索する例数の最小値
- sigma: 標準偏差
- alpha: 有意水準
- sumFct: 各モデルの検出力を
どうまとめるか
(min, mean, max)
- model: 各モデルの設定
- upperN: 探索する例数の最大値
- power: 検出力
- alRatio: 各群の例数比(カンマ区切り)
- alternative: one(片側)又は
two(両側)を指定
- Ntype: total(全例)又は arm(群ごと)
を指定

[おまけ] 例数設計を行う %MYSAMPLE マクロ

```
%MYSAMPLE(  
  doses          = %str(0, 0.05, 0.2, 0.6, 1),  
  models         = %str(emax=0.2, linlog=NULL, linear=NULL, exponential=1.13,  
                        quadratic=-0.73, logistic=c(0.5,0.13)),  
  upperN        = 120,  
  lowerN        = 60,  
  power         = 0.8,  
  sigma         = 3,  
  alRatio       = %str(1,1,1,1,1),  
  Ntype         = arm  
);
```

Sample size calculation

alRatio: 1 1 1 1 1

Total sample size: 535

Sample size per arm: 107 107 107 107 107

targFunc: 0.8009

- 投与群は 5 群、検出力 80%、最大効果 1 で標準偏差が 3、 $\alpha = 2.5\%$ (片側)の場合の例数(1群あたり)

[おまけ] 例数設計を行う %MYSAMPLE マクロ

```
%MYSAMPLE(  
  doses          = %str(0, 0.05, 0.2, 0.6, 1),  
  models         = %str(emax=0.2, linlog=NULL, linear=NULL, exponential=1.13,  
                        quadratic=-0.73, logistic=c(0.5,0.13)),  
  upperN         = 600,  
  lowerN         = 300,  
  power          = 0.8,  
  sigma          = 3,  
  alRatio        = %str(2,1,1,1,2),  
  Ntype          = total  
);
```

Sample size calculation

alRatio: 2 1 1 1 2

Total sample size: 443

Sample size per arm: 127 63 63 63 127

targFunc: 0.8022

- 投与群は 5 群、検出力 80%、不等例数(2:1:1:1:2)、最大効果 1 で標準偏差が 3、 $\alpha = 2.5\%$ (片側)の場合の例数(総症例数)

本日のメニュー

- MCP-Mod の概要

- **MCP-Mod の実行例**

mcpmod プロシジャ(EAST 6.3 PROCs for SAS)の実行例

SAS と R を組み合わせた実行例

普通の SAS での実行例

- まとめ

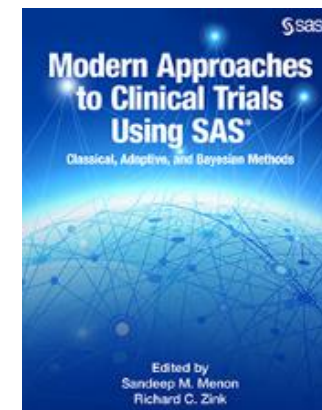
Modern Approaches to Clinical Trials Using SAS Classical, Adaptive, and Bayesian Methods



Chapter 7

Implementing the MCP-Mod Procedure for Dose-Response Testing and Estimation

- 7.1 Introduction
- 7.2 Methodology
- 7.3 Considerations for MCP-Mod at the Design Stage
- 7.4 Further Considerations on MCP-Mod
- 7.5 Analysis Examples Using SAS
- 7.6 Conclusions
- References
- Authors
- Appendix

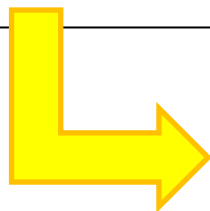


Modern Approaches to Clinical Trials Using SAS

Chapter 7



```
%optcont(models=models, doses=doses, sigma=scalemat, direction=incr,  
dosevarname=dose);
```



Optimal contrasts for defined models

dose	emax (ed50= 0.05)	emax (ed50= 0.2)	exponential (delta=0.3)	linear	quadratic (delta=- 0.8)	sigemax (ed50=0. 2,h=3)
0.00	-0.79862	-0.64311	-0.29910	-0.43666	-0.58533	-0.50924
0.05	-0.16988	-0.36146	-0.29125	-0.37765	-0.39237	-0.49339
0.20	0.20737	0.06103	-0.25808	-0.20063	0.09005	0.00582
0.60	0.36214	0.41310	-0.02255	0.27143	0.66895	0.48409
1.00	0.39899	0.53045	0.87098	0.74350	0.21870	0.51271

- 最適な対比係数を求めるマクロ %optcont が紹介されており、これを使って glimmix プロシジャ等で MCP-Mod が実行可能！
- しかし、使用できるモデルが若干少ないのと、実際の解析で用いた分散共分散行列を使った対比の計算が出来ないので、マクロを新たに定義した

普通の SAS で最適な対比係数を求めるマクロ %MYCONTRAST

```
%macro MYCONTRAST(models=%str('emax' 'linear' 'linlog' 'exponential' 'quadratic'),  
                  params=%str(0.3 ., . . , . . , 0.7 . , -0.85 .),  
                  doses =%str(0.00 0.05 0.20 0.60 1.00),  
                  w      =%str(1),  
                  S      =0) ;
```

- model: モデルをスペース区切りで設定
- params: 各モデルのパラメータをカンマ区切りで指定(詳細は次頁)
- doses: 用量をスペース区切りで指定
- w: 各用量の例数比(重み)を不等例数にする場合は、スペース区切りで指定
(等例数の場合は何も指定しない)
- S: 実際の解析で用いた分散共分散行列を用いる場合は、データセットを
予め準備した上で、データセット名を指定
(データセット名を指定しない場合は何も指定しない)

普通の SAS で最適な対比係数を求めるマクロ %MYCONTRAST

models に指定する パラメータ	$f^0(d, \theta^*)$	params に指定する パラメータ
'emax'	$d/(ED_{50} + d)$	ED50 .
'linlog'	$\log(d + c)$. .
'linear'	d	. .
'exponential'	$\exp\left(\frac{d}{\delta}\right) - 1$	delta .
'quadratic'	$d + \frac{\beta_2}{ \beta_1 } d^2$	beta2 / beta1 .
'logistic'	$1 / \left\{ 1 + \exp\left(\frac{ED_{50} - d}{\delta}\right) \right\}$	ED50 delta
'betaMod'	$B(\delta_1, \delta_2) \left(\frac{d}{D}\right)^{\delta_1} \left(1 - \frac{d}{D}\right)^{\delta_2}$	delta1 delta2
'sigEmax'	$d^h / (ED_{50}^h + d^h)$	ED50 h

$c = 0.01 \times \text{maxdose}, D = 1.2 \times \text{maxdose}, B(\delta_1, \delta_2) = (\delta_1 + \delta_2)^{\delta_1 + \delta_2} / (\delta_1^{\delta_1} \delta_2^{\delta_2})$ 、「.」は欠測を表す

普通の SAS で最適な対比係数を求めるマクロ %MYCONTRAST

```
* ① ;
%MYCONTRAST(models=%str('emax' 'emax' 'linear' 'linlog' 'exponential' 'quadratic' 'logistic' 'betaMod' 'sigEmax'),
             params=%str(0.05 ., 0.3 ., . ., . ., . ., 0.7 ., -0.85 ., 0.3 0.1, 0.3 1.3, 0.5 2.0),
             doses =%str(0.00 0.05 0.20 0.60 1.00)) ;

* ② ;
%MYCONTRAST(models=%str('emax' 'emax' 'linear' 'linlog' 'exponential' 'quadratic' 'logistic' 'betaMod' 'sigEmax'),
             params=%str(0.05 ., 0.3 ., . ., . ., . ., 0.7 ., -0.85 ., 0.3 0.1, 0.3 1.3, 0.5 2.0),
             doses =%str(0.00 0.05 0.20 0.60 1.00),
             w      =%str(2 1 1 1 2)) ;

* ③ ;
%MYCONTRAST(models=%str('emax' 'emax' 'linear' 'linlog' 'exponential' 'quadratic' 'logistic' 'betaMod' 'sigEmax'),
             params=%str(0.05 ., 0.3 ., . ., . ., . ., 0.7 ., -0.85 ., 0.3 0.1, 0.3 1.3, 0.5 2.0),
             doses =%str(0.00 0.05 0.20 0.60 1.00),
             S      =S) ;
```

① 等例数の場合

② 例数比が 2:1:1:1:2 の場合

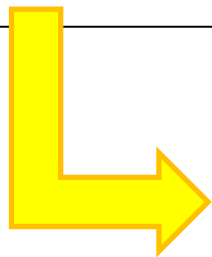
③ 分散共分散行列を表すデータセット「S」を指定した場合

⇒ 実行すると、文字列マクロ変数 **&ctr** に最適な対比係数が格納される

普通の SAS で MCP-Mod を実行

- まず、マクロ %MYCONTRAST で対比係数を算出する
- 文字列マクロ変数 **&ctr** に最適な対比係数が格納される

```
%MYCONTRAST(models=%str('emax' 'linlog' 'linear' 'exponential' 'quadratic' 'logistic'),
             params=%str(0.2 ., . ., . ., 1.13 ., -0.73 ., 0.5 0.13),
             doses =%str(0.00 0.05 0.20 0.60 1.00)) ;
```



	emax	linlog	^c linear	exponential	quadratic	logistic
0	-0.643115	-0.727771	-0.436656	-0.393882	-0.578494	-0.383908
0.05	-0.361459	-0.247029	-0.377648	-0.356166	-0.409831	-0.373166
0.2	0.0610255	0.089096	-0.200626	-0.232466	0.0194833	-0.305336
0.6	0.4130955	0.3752056	0.2714349	0.1901794	0.6020559	0.3642147
1	0.5304521	0.5104985	0.7434955	0.7923346	0.3667862	0.6981966

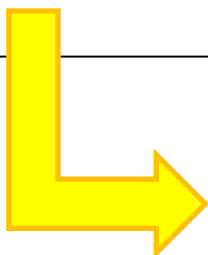
普通の SAS で MCP-Mod を実行

- 次に、glimmix プロシジャで MCP-Mod を実行することが出来る

```

data _null_ ;
  call execute ("
    proc glimmix data=biom ;
      class dose ;
      model resp = dose / noint solution covb ;
      estimate &ctr. / adjust=simulate(nsamp=1000000 seed=1) uppertailed ;
    run ;
  ") ;
run ;

```



GLIMMIX プロシジャ
 推定値
 多重度の調整 : Simulated

ラベル	推定値	標準誤差	自由度	t 値	Pr > t	調整済 P
1 emax	0.5518	0.1593	95	3.46	0.0004	0.0009
2 linlog	0.5433	0.1593	95	3.41	0.0005	0.0011
3 linear	0.4733	0.1593	95	2.97	0.0019	0.0041
4 exponential	0.4425	0.1593	95	2.78	0.0033	0.0071
5 quadratic	0.5396	0.1593	95	3.39	0.0005	0.0012
6 logistic	0.4524	0.1593	95	2.84	0.0028	0.0060

普通の SAS で MCP-Mod を実行

- 検定後は、各モデルのパラメータ推定や Target Dose の推定等も可能
- 詳細は「Modern Approaches to Clinical Trials Using SAS」をご参照下さい
(用量反応曲線の信頼区間をブートストラップ法にて行う方法等も紹介あり)

```
title "Emax model" ;
ods output FitStatistics=AIC_Emax ;
proc nlmixed data=biom ;
  parms E0=0.3 Emax=0.5 ED50=0.5 SD=1.0 ;
  bounds 0.00001 < ED50 < 2.0 ;
  Mu = E0 + Emax * dose / (dose + ED50) ; * 他のモデルについては次頁 ;
  model resp ~ normal(Mu, SD**2);
run;
ods output close ;

title "Linear model" ;
ods output FitStatistics=AIC_Linear ;
proc nlmixed data=biom ;
  parms E0=0.5 Delta=0.5 SD=1.0 ;
  Mu = E0 + Delta * dose ;
  model resp ~ normal(Mu, SD**2) ;
run ;
ods output close ;
```

普通の SAS で MCP-Mod を実行

モデル名

nlmixed プロシジャの Mu の記述例

emax	$\text{Mu} = \text{E0} + \text{Emax} * \text{dose} / (\text{dose} + \text{ED50});$
linlog	$\text{Mu} = \text{E0} + \text{Delta} * \log(\text{dose} + 0.01) ;$
linear	$\text{Mu} = \text{E0} + \text{Delta} * \text{dose} ;$
exponential	$\text{Mu} = \text{E0} + \text{E1} * (\exp(\text{dose} / \text{Delta}) - 1) ;$
quadratic	$\text{Mu} = \text{E0} + \text{Beta1} * \text{dose} + \text{Beta2} * \text{dose} ** 2 ;$
logistic	$\text{Mu} = \text{E0} + \text{Emax} / (1 + \exp((\text{ED50} - \text{dose}) / \text{Delta})) ;$
betaMod	$\begin{aligned} & \text{if dose} = 0 \text{ then Mu} = \text{E0} ; \\ & \text{if dose} > 0 \text{ then Mu} = \text{E0} + \text{Emax} * ((\text{Delta1} + \text{Delta2}) ** (\text{Delta1} + \text{Delta2})) / \\ & \quad ((\text{Delta1} ** \text{Delta1}) * (\text{Delta2} ** \text{Delta2})) * ((\text{dose} / 1.2) ** \text{Delta1}) * \\ & \quad ((1 - \text{dose} / 1.2) ** \text{Delta2}) ; \end{aligned}$
sigEmax	$\begin{aligned} & \text{if dose} = 0 \text{ then Mu} = \text{E0} ; \\ & \text{if dose} > 0 \text{ then Mu} = \text{E0} + \text{Emax} * \text{dose} ** h / (\text{dose} ** h + \text{ED50} ** h) ; \end{aligned}$

本日のメニュー

- MCP-Mod の概要
- MCP-Mod の実行例

mcpmod プロシジャ(EAST 6.3 PROCs for SAS)の実行例

SAS と R を組み合わせた実行例

普通の SAS での実行例

- **まとめ**

まとめと補足

- MCP-Mod を実行するための 3 つの方法を紹介した
 - EAST の SAS
 - 普通の SAS + R
 - 普通の SAS
- ちなみに、MCP-Mod を適用する際は、下記の点に留意する必要がある
 - 前項までの流れで解析を行った場合、対照群(例:プラセボ群)に対する対比較の結果は得られない
 - ⇒ 特に、「MCP-Mod にて有意となる」検出力を計算する際、
「対比較にて有意となる」ことを考慮せずに計算することになる
 - 経験則として、実薬群は 4~7 群、用量幅は 10 倍以上が望ましい(EMA(2014))
 - 設定する用量-反応モデルの数は 3~7 個が望ましい

参考文献

- F. Bretz, J. C. Pinheiro, and M. Branson. (2005), "Combining multiple comparisons and modeling techniques in dose-response studies", *Biometrics*, 61, 738-748.
- F. Bretz, T. Hothorn, and P. Westfall (2010), "Multiple Comparisons Using R", Chapman and Hall/CRC Press.
- Pinheiro, J. C., Bornkamp, B., and Bretz, F. (2006). Design and analysis of dose finding studies combining multiple comparisons and modeling procedures, *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 16, 639-656.
- EMA (2014), "Qualification Opinion of MCP-Mod as an efficient statistical methodology for model-based design and analysis of Phase II dose finding studies under model uncertainty".
- Sandeep M. Menon and Richard C. Zink (2015), "Modern Approaches to Clinical Trials Using SAS: Classical, Adaptive, and Bayesian Methods", SAS Institute.
- ICH-E8 ガイドライン「臨床試験の一般指針」
- EAST 6.3 PROCs for SAS Users「MCPMod 1.1 ユーザーマニュアル」
- R「DoseFinding パッケージ・ユーザーマニュアル」
⇒ License は GPL-3(プログラムの調査及び改変、公衆への頒布が可)に従っており、本発表中のマクロは本パッケージ中の関数を参考に作成した ⇒ よって、本発表中のマクロの License も GPL-3 とする

ご静聴いただきましてありがとうございます



Takeda Development Center Japan

Backup Slides

mcpmod プロシジャのその他のステートメント

PROC MCPMODステートメント

【指定が任意】

- ENDPOINT
 - 一般化線形モデルを用量反応データに当てはめる際に使うlink functionを指定
 - "BINARY"、"COUNT"、"NORMAL"、"SURVIVAL"のいずれかより選択
 - デフォルトは"NORMAL"
- UNEQUALVAR
 - 用量間で等分散でない場合に指定
 - ENPOINT=NORMALの時に有効
- PLACADJ
 - プラセボで調整された用量反応推定値を出力

一般的な場合の対比係数

1. 候補となる用量-反応モデルをいくつか設定する
2. **最適な対比係数 (optimum contrast coefficients) を計算する**
3. 有意な用量-反応関係があるかどうかを検定する
4. 3. の結果が有意であれば、最適なモデルを選択する
5. 用量-反応関係の推定や Target Dose の推定等を行う

- ANCOVA や MMRM から得られた場合等、 $\hat{\mu} = (\hat{\mu}_1, \dots, \hat{\mu}_k)' \sim N(\mu, S)$ の場合(漸近的に正規分布に従う場合も含む)、最適な対比係数は以下で計算すればよい

$$c_m \propto S^{-1} \left(\mu_m - \frac{\mu_m' S^{-1} \mathbf{1}}{\mathbf{1}' S^{-1} \mathbf{1}} \mathbf{1} \right), \mu_m = (\mu_{m1}, \dots, \mu_{mk})', \mathbf{1} = (1, \dots, 1)'$$

- 解析時に最適な対比係数と棄却点を(Sの推定値 \hat{S} を用いて)計算し直してもよいが、試験計画時の例数設計にて用いた μ_m は変更してはいけない(α が溢れる)

EAST 6.3 PROCs for SAS でのコーディング例

```
data mydata ;  
  input DoseValues MeanVector Cov1 Cov2 Cov3 Cov4 ;  
  cards;  
  0.05 0.1118489 0.05074615 0.02537308 0.02537308 0.02537308  
  0.20 0.4654104 0.02537308 0.05074615 0.02537308 0.02537308  
  0.60 0.5895315 0.02537308 0.02537308 0.05074615 0.02537308  
  1.00 0.6038060 0.02537308 0.02537308 0.02537308 0.05074615  
  ;  
run;
```

- DoseValues: 用量(プラセボ部分除く)
- MeanVector: 平均ベクトル(プラセボ部分除く)
- Cov1 – Cov4: 分散共分散行列(プラセボ部分除く)
- プラセボを含める場合は、proc mcpmod の `placadj` を外すこと

EAST 6.3 PROCs for SAS でのコーディング例

```
proc mcpmod data=mydata endpoint=normal out=_overall compmethod=pval alpha=0.025
    direction=increasing unequalvar placadj ;
response    MeanVector ;
dose        DoseValues ;
covmat      Cov1 Cov2 Cov3 Cov4 ;
modeldoses 0 0.05 0.2 0.6 1.0 / placeff=0 maxeff=1 ;
emax:      model emaxs(0.2) ;
linear:    model linears ;
expn:      model expns(1.13) ;
quad:      model quads(-0.73) ;
dosesel td (delta = 0.5) ;
selmodel aic ;
optcont    out=_optcont ;
cormat     out=_cormat ;
run ;
```

- mcpmod プロシジャにて placAdj を行う場合の例示も含めてみた